ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1946 — N° 3

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

ET SON ÉVOLUTION ACTUELLE :

"LES SULFAMIDOPYRIMIDINES"

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN JANVIER 1946

devant la

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

par

ROGER LETROTEUR

Né le 23 Février 1920 à Toulouse (Haute-Garonne)

JURY
- Président : M. MÉRIEL, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

PAMIERS
IMPRIMERIE L. LABRUNIE

1946

La Sulfamidothérapie

et son évolution actuelle :

" Les Sulfamidopyrimidines "

ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1946 N° 3

La Sulfamidothérapie

et son évolution actuelle :

"Les Sulfamidopyrimidines"

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN JANVIER 1946

devant la

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

par

ROGER LETROTEUR

Né le 23 Février 1920 à Toulouse (Haute-Garonne)

JURY

Président : M. MÉRIEL, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

PAMIERS
IMPRIMERIE L. LABRUNIE

1946

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
DIRECTEURS HONORAIRES	CUILLIE MARTIN
PROFESSEUR HONORAIRE	LECLAINCHE
DIRECTEUR	PONS

PROFESSEURS

1re Chaire. — Chimie et Pharmacie	N...
2e Chaire. — Anatomie	FLORENTIN
3e Chaire. — Physiologie	N...
4e Chaire. — Anatomie Pathologique - Inspection des viandes	LOMBARD
5e Chaire. — Parasitologie	BRIZARD
6e Chaire. — Médecine	DARRASPEN
7e Chaire. — Chirurgie	LASSERRE
8e Chaire. — Pathologie du Bétail	BERTHELON
9e Chaire. — Maladies Microbiennes	N...
10e Chaire. — Zootechnie	PONS

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT
Zootechnie	LADRAT

CHEF DE TRAVAUX

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN
Médecine	FLORIO
Chirurgie	PUGET
Pathologie du Bétail	TOURNUT

ASSISTANTS

Médecine	JUTEAU
Chirurgie	GOUDABLE
Maladies Contagieuses	JOUBERT

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats. (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MÉRIEL,
de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour le grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre jury de Thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRÉ,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Avec nos sentiments de profonde reconnaissance pour l'aide paternelle qu'il nous a apportée au cours de nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Dont les encouragements et les conseils nous ont été si précieux.

A MONSIEUR LE CHEF DE CLINIQUE FLORIO,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour la part qu'il a prise dans la réalisation de ce travail; hommage respectueux.

A MES PARENTS.

Faible témoignage de reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MON FRÈRE.

A MA FEMME.

A MES AMIS.

INTRODUCTION

Derniers venus dans l'arsenal thérapeutique moderne, les Sulfamidés, dès leur apparition, connurent une vogue considérable. Leur action remarquable sur la plupart des microbes, leur toxicité très faible pour les cellules nobles de l'organisme, permettaient de fonder sur eux les plus grands espoirs.

Uniquement représentés à l'origine par le prontosil et par la para-amino-phenyl-sulfamide, ils s'enrichirent rapidement, grâce aux efforts des chimiothérapeutes, d'une foule de dérivés. Dès lors, la sulfamidothérapie présenta une gamme infiniment complexe de produits ayant une affinité plus ou moins marquée pour telle ou telle espèce de microbe, une action plus efficace sur telle maladie que sur telle autre.

Si d'une manière générale, ce sont sur les affections à cocci, que s'exerce le plus favorablement leur action, les succès varient considérablement suivant les coccis en cause.

Dans les Staphylococcies en particulier, on enregistre des échecs, dont la proportion l'emporte de beaucoup sur celui des succès.

Quelles sont les causes de ces échecs ? Quels sont les remèdes proposés pour y remédier ?

Telles sont les questions que nous nous proposons d'étudier dans la première partie de ce travail.

Dans la deuxième, nous exposerons une solution toute récente du problème; solution qui, jusqu'à présent, nous a donné quelques résultats remarquables : « La Sulfamethylpyrimidine. »

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE ET SES ÉCHECS

Historique.

Depuis dix ans, la chimiothérapie bactérienne a fait des progrès remarquables. Jusqu'alors, en effet, en dépit de nombreux efforts, nous étions presque désarmés, chimiquement parlant, contre les bactéries.

Quelques résultats encourageants avaient pourtant été obtenus en utilisant divers colorants. C'est en persévérant dans cette voie, que DOMAGK, en 1935, expérimentant un nouvel azoïque, préparé en 1932 par METSCH et KLARER, montra l'activité antistreptococcique *in vivo* de la Sulfamido-chrysoïdine (Prontosil).

Ces résultats furent la même année confirmés par LEVADITI et VAISMAN, puis par NITTI et BOVET.

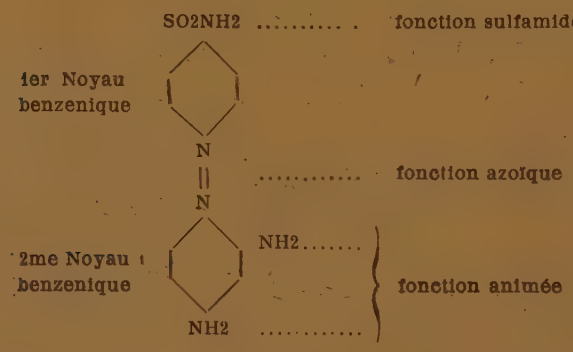
M. et M^me^ J. TRÉFOUEL, F. NITTI et D. BOVET, utilisant des colorants obtenus par copulation du diazoïque du para-amino-phényl-sulfamide avec des phénols très divers, virent que des dérivés assez différents du Prontosil, présentent un pouvoir antistreptococcique analogue.

Ils eurent l'idée pour expliquer l'identité d'action de produits aussi divers, que tous libéraient dans l'organisme la partie commune de leur molécule : le para-amino-phényl-

sulfamide et c'est ainsi que FOURNEAU et ses collaborateurs, abandonnant l'étude des colorants, s'appliquèrent à modifier la molécule plus simple du para-amino-phényl-sulfamide.

Classification des corps sulfamidés.

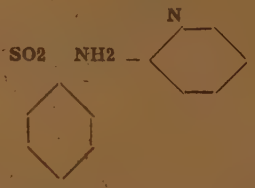
Très schématiquement, les trois fonctions chimiques primordiales des corps dits sulfamidés sont les suivantes, mises en évidence dans la formule initiale du Protonsil :



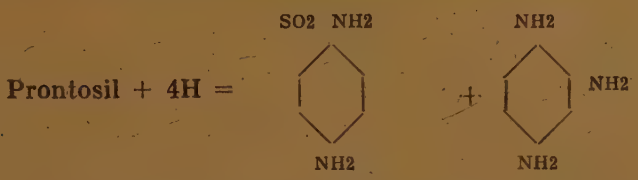
Ces propriétés fondamentales expliquent la composition des dérivés successifs, par remplacement, substitution ou introduction de fonctions.

1° P. aminophenylsulfamide ou 1162 - F

2° Dagenan ou Sulfamido-Pyridine



D'ailleurs, on a pu démontrer chez les malades et animaux traités par le Prontosil, la présence et du sulfamide et du triaminobenzène, selon l'équation ci-après :



et prouver que la molécule agissante était celle du sulfamide douée d'une polyvalence d'action exceptionnelle.

En somme, deux ordres de modifications sont possibles sur le 1162.F :

1° Celles qui portent sur la fonction sulfamide SO^2 NH^2 (type Dagenan), corps stables pouvant agir par l'ensemble de leur molécule;

2° Celles qui portent sur la fonction aminée NH^2 (type Prontosil). Ces corps se coupent dans l'organisme pour libérer le sulfamide.

Du point de vue de leur sort dans l'organisme, les premiers ne subissent aucune modification importante. Tout au plus subissent-ils une acétylation partielle. Palazzoli et Nitti ont pu extraire des urines le Dagénan cristallisé. Il est important de remarquer que les médicaments de ce groupe ont un pouvoir anti-microbien constant et sont actifs *in vitro* sur le streptocoque.

Les seconds, par contre, subissent une hydrolyse plus ou moins totale qui aboutit à la mise en liberté du para-aminobenzènesulfamide (Rubiazol, Septazine). Cette hydrolyse peut être lente et comme c'est au para minobenzènesulfamide que l'on attribue l'action spécifique, il se pourrait qu'il y ait dans certains cas, difficulté à atteindre les concentrations indispensables dans l'organisme. Cela expliquerait quelques échecs thérapeutiques; nous nous proposons d'ailleurs d'insister sur ce groupe des sulfamides instables lorsque nous aborderons le chapitre des échecs.

Les médicaments de ce groupe sont inactifs *in vitro* sur le streptocoque.

Mécanisme d'action des corps sulfamidés.

Lorsque les expérimentateurs d'abord, les cliniciens ensuite, eurent montré le champs d'action immense où s'exerçait l'activité antibactérienne du 1162.F d'abord, puis de ses dérivés substitués ensuite, on invoqua en premier lieu, pour expliquer le mode d'action de ces substances, une action directe du corps chimique sur la bactérie. Mais on se rendit compte rapidement que ce mécanisme simple était loin d'être réalisé, car il y avait diversité d'action de la substance *in vivo* et *in vitro*.

Cette substance, en effet, mise en contact avec une colonie microbienne florissante, était incapable de la stériliser, même à des doses infiniment supérieures à celles que l'on peut obtenir au sein de l'organisme. Au contraire, *in vivo*, la même substance à des doses très faibles aura une action tout à fait remarquable sur le même microbe qu'elle ne pouvait neutraliser *in vitro*.

On fit alors appel à deux autres hypothèses pour expliquer ce mécanisme : l'action bactériostatique et la stimulation des processus de défense de l'organisme.

A la suite de très nombreux travaux qui furent effectués aux cours de ces dernières années pour vérifier l'une ou l'autre de ces théories, il semble que l'accord se soit fait sur certains points, qui sont à la base de notre conception actuelle du mode d'action des sulfamides.

On sait, en effet, que les auteurs anglais et américains, mirent en évidence une substance inhibant l'action bactériostatique des sulfamides. Cette substance put être identifiée à un corps chimique bien connu : l'acide para-aminobenzoïque (acide P.A.B.) dont la constitution était justement voisine de celle des sulfamidés :

$COOH - C_6H_4 - NH_2$	$SO_3H \quad C_6H_4 - NH_2$
(acide P. aminobenzoïque)	(vitamine H' ou sulfamide)

Cette substance antisulfamide se révéla être un facteur de croissance des plus importants pour nombre de bactéries (Kuhn), on lui donna le nom de « vitamine H' ».

Le sulfamide qui inhibait cette substance de croissance à des doses proportionnelles, suivant la loi chimique d'ac-

tion des masses se comportait donc en réalité comme un antivitamine. Il put être démontré par la suite que l'acide P.aminobenzoïque se trouvait déplacé, dans l'édifice moléculaire protéique, d'un enzyme, par le sulfamide, donnant ainsi naissance à un nouveau corp inactif et inutilisable par la bactérie.

Une culture normale d'un micro-organisme montre, en général, que les cellules initiales grossissent jusqu'à un certain stade, là, par scission d'une cellule mère géante en plusieurs cellules filles, la multiplication de l'espèce est assurée. Si dans une telle culture on ajoute une certaine quantité de sulfamides, on ne trouve plus rapidement que des cellules géantes incapables de se diviser et la culture est ainsi arrêtée.

Telle est l'action *in vivo* et *in vitro* des sulfamides.

Levaditi et ses collaborateurs, dans une série de publications, montrèrent, dès 1935, qu'en intervenant dans le conflit qui s'engage entre les armes défensives de l'organisme et le microbe, l'agent thérapeutique agit d'abord en s'opposant à l'encapsulation du germe et en empêchant ce dernier de se vêtir de sa cuirasse protectrice dont le rôle dans les processus phagocytaires est prédominant. Ils montrèrent ensuite le rôle de neutralisation des toxines (hémolysines et leucocytines).

Ainsi, le sulfamide exerce une action antihémolytique et antileucocytique des plus nette.

Maté dans ses moyens agressifs, le germe est réduit au sort des microbes dépourvus de virulence et devient ainsi la proie des phagocytes, sans lesquels l'action bactériostatique serait impuissante à entraîner la guérison des maladies infectieuses.

On comprend dès lors le rôle primordial que vont jouer dans cette lutte les défenses naturelles de l'organisme. Le sulfamide exercera une action paralysante sur le microbe, mais cette action va disparaître dès que la concentration ne sera plus suffisante. (Nous verrons par la suite l'importance qu'il convient d'accorder à cette notion, pour expliquer la plupart des échecs thérapeutiques.)

Keefer et Rantz ont infecté au moyen de 100 à 1.000 doses mortelles de streptocoque hémolytique des souris. Tant

que le médicament leur était injecté, aucun signe d'infection ne fut constaté, tandis que la mortalité devient considérable dès que le traitement fut interrompu.

Pour que la stérilisation complète se produise, il faut que les processus de défense de l'organisme entrent en jeu et qu'ils y entrent le plus rapidement possible, c'est-à-dire tant que le sulfamide fait sentir son action paralysante sur le microbe.

Ainsi que l'a parfaitement démontré LEVADITI, c'est la phagocytose qui joue le rôle principal dans le processus de guérison, en neutralisant définitivement les germes déjà attaqués efficacement par les sulfamides.

Si comme le firent LONG et BLIN, nous faisons baisser le taux des polynucléaires au-dessous de 500 par mm³, par une injection de benzène, la souris infectée va succomber immédiatement malgré l'institution précoce d'un traitement sulfamidé.

Fixation des corps sulfamidés sur les tissus.

Action d'un corps sulfamidé en présence d'un microorganisme : tel est le problème que nous venons d'étudier brièvement.

D'autres questions vont maintenant se poser à nous. Dans un laboratoire, en effet, la première partie de notre étude a consisté à mettre en présence la substance antimicrobienne en cause et le microbe. Dans un organisme, au contraire, cette première partie est beaucoup plus complexe. Le médicament doit tout d'abord pénétrer dans le sein même des tissus avant d'entrer en contact avec le germe à combattre et pour cela emprunter des voies très variables, dans lesquelles il risque de subir des modifications plus ou moins importantes.

S'il est généralement admis que la diffusion des sulfamides dans l'organisme se fait uniformément et que ceux-ci se répartissent à peu près également dans les tissus et les organes, il faut compter aussi avec de très nombreux facteurs individuels.

Naturellement, cette diffusion est conditionnée avant tout par la concentration des sulfamides dans le sang. Cette concentration, pour une absorption *per os* d'une dose unique de sulfamides, atteint en principe son maximum à la quatrième heure, puis le taux diminue progressivement pour tomber à zéro à la vingtième heure.

D'autre part, le taux d'élimination urinaire est très variable et les bilans sont souvent largement déficitaires pour des doses fortes et massives.

Si la fonction urinaire est lésée, l'excrétion du produit est diminuée et les sulfamides s'accumulent rapidement dans l'organisme. Alors que chez un homme normal il faut deux à trois jours pour que les tissus soient complètement débarrassés des sulfamides après arrêt de leur absorption, dans le cas de déficience rénale, cette élimination pourra demander plus d'une semaine.

La participation active des tissus dans la fixation des corps sulfamidés au sein de l'économie est démontrée par le fait qu'une partie de ces derniers subissent dans l'organisme une transformation et passent sous la forme de dérivés acétylés. Mais ici aussi interviennent les facteurs individuels et le taux de sulfamides composés varie suivant les individus.

Dans le sang, par contre, le sulfamide se trouve presque entièrement sous forme libre, 10 à 20 % seulement étant acétylés.

Il semble donc que soit applicable ici la formule posée par Janbon et ses collaborateurs, « la cellule vivante paraît jouer vis-à-vis des sulfamidés, le rôle qu'elle remplit dans toute chimiothérapie : fixation, transformation, désintégration.

Il semble, par exemple, que les tissus fixent inégalement les sulfamidés et que l'on puisse citer par ordre décroissant, les glandes, les centres nerveux, les poumons, la graisse, les os, la peau et les nerfs périphériques. Quant aux muscles, leur richesse en sulfamides est fonction de leur degré de vascularisation.

En ce qui concerne le comportement comparé du dérivé acétylé et du sulfamide libre, il paraît bien acquis que le rein élimine plus facilement le premier que le second. Le

rapport acétylsulfamidurie-acétylsulfamidémie est, en effet, plus élevé que le rapport sulfamidurie-sulfamidémie.

Que pouvons-nous conclure de tout ceci ?

Reconnaître que la rétention tissulaire des sulfamidés est une entité bien admise, aussi vaudra-t-il mieux s'en abstenir chez les vieillards, les cachectiques à déficiences viscérales multiples, chez les rénaux, les hépathiques graves, chez les diarrhéiques, chez les sujets où l'on soupçonne un trouble de l'hématopoïèse, ou de la vase sanguine, anémie, hémophylie, ictères hémolytiques splénomégalie, états leucémiques, etc... car ne l'oublions pas, la dislocation au sein de l'organisme, de la molécule de certains sulfamidés (Prontosil, Rubiazol, Septazine) peut libérer des radicaux toxiques pour les divers tissus.

D'autre part, chez un sujet sain, ne jamais être obsédé par cette éventualité, ce qui ne saurait que porter un préjudice redoutable à la conduite d'une bonne et efficiente thérapeutique.

Enfin, si nous étudions respectivement, et successivement le comportement des corps : Fontamide, Thiazomide, 1162.F, Dagénan, on constate une gamme ascendante de la sulfamidémie.

Quant à la vitesse de l'élimination, elle varie en sens inverse; accélérée avec les premiers composés, retardée avec les autres. Or, tolérance et élimination accélérée vont de pair, alors que le succès thérapeutique est lié à la concentration et à la persistance d'action du sulfamide dans l'organisme.

Toute la question est donc de savoir si, en réalisant la synthèse de nouveaux corps à concentration sanguine toujours moins élevée et à élimination toujours plus rapide, on ne va pas à l'encontre des fins thérapeutiques elles-mêmes.

En voulant s'éloigner le plus possible de la toxicité, il n'est pas impossible qu'on sacrifie à l'innocuité du produit certaines de ses vertus curatives.

En somme, les meilleurs résultats observés par les sulfamidopyridines, s'explique sans doute par la propriété qu'ont ces corps de se maintenir à un taux plus stable

dans le sang et de s'éliminer plus lentement. Mais cette activité, en contre-partie, risque de provoquer des phénomènes d'intolérance ou d'intoxication.

Nous verrons ce qu'il en est dans un chapitre ultérieur.

Indications qui découlent de ces considérations théoriques.

Pour que la sulfamidothérapie soit efficace, il faut avant tout quelle soit rationnelle, c'est-à-dire essentiellement basée sur le mode d'action de ses agents.

Or, l'enseignement théorique nous a appris que :

1° L'action du sulfamide est uniquement bactériostatique;

2° Que cette action est réalisée par la neutralisation totale de l'acide P.A.B. Or, la quantité de cet acide dans l'organisme, est fonction du nombre des microbes.

Il en résulte que la concentration de sulfamidés dans l'organisme devra être d'autant plus importante que le nombre des germes sera plus élevé.

3° Que le sulfamide seul est incapable de stériliser définitivement l'organisme et que seuls les moyens de défense de l'organisme sont capables de parachever l'œuvre entreprise.

Cette conception nous amène à formuler les règles précises suivantes : intervention précoce, massive, soutenue et de courte durée.

I. *Intervention précoce.*

Cette règle, pourrait-on objecter, n'est pas spéciale aux sulfamides et peut être appliquée à toute thérapeutique et une affection, aussi grave soit-elle, prise à ses débuts, est toujours guérissable. Mais pour les sulfamides, cette condition est, pourrait-on dire, essentielle. Nous avons vu, en effet, que leur action est d'autant plus efficace que le nombre des germes était moins élevé.

D'autre part, ces germes, paralysés dès leur apparition dans l'organisme, sont incapables de secréter leurs toxines, ou tout au moins en quantité suffisante pour déterminer des accidents.

II. *Intervention massive.*

Soit, par exemple, un organisme infecté par une quantité Q de germes pathogènes. Un traitement aux sulfamides est institué. Nous avons vu que la quantité de sulfamides à employer est proportionnelle au nombre de germes à neutraliser, c'est-à-dire à Q. Supposons que, par suite d'une faute du clinicien, cette quantité de sulfamides soit trop faible pour neutraliser tous les microbes et ne soit efficace que pour un nombre de germes Q — q (q étant le plus petit possible). Les quelques germes restant ne seront aucunement gênés dans leur développement et prolifèreront normalement. Dès lors, l'action pathogène, un instant retardée, se développera comme si aucun traitement n'avait été institué.

Il ne faut pas oublier d'autre part, que dans l'organisme, une grande partie des sulfamides donnait des composés dont l'activité bactériostatique était mal connue.

Lorsqu'un foyer infectieux est constaté, il est parfois possible d'utiliser d'emblée un traitement local et obtenir immédiatement une concentration maxima; mais le plus souvent, le foyer n'est accessible que par la voie du système réticulo-endothélial.

Admettons, par exemple, que le microbe ait envahi le poumon. Tous les sulfamides administrés *per os*, ou injectés par différentes voies, ne vont pas se concentrer sur le poumon. Leur électivité est variable suivant les organes; aussi, bien que l'organe à traiter soit le poumon, d'autres organes, tels que le foie, la râte, la prostate, le pancréas, les reins, les testicules, les surrénales et les centres nerveux, auront une concentration supérieure.

On comprend dès lors la perte formidable qui résulte de cet état de chose; la masse considérable de sulfamides « inemployés » par rapport à la quantité de sulfamides agissant.

Cette observation est valable surtout dans les affections bien localisées, mais notons qu'il n'en est plus tout à fait de même dans les septicémies où le sulfamide doit aller traquer le microbe dans tous les moindres recoins de l'organisme. C'est à notre avis une des raisons essentielles pour expliquer les merveilleux résultats que nous avons obtenus avec ces corps dans le traitement des formes septicémiques de la maladie de Carré.

Il y a également un autre élément qui intervient et qui a son importance : la vitesse d'élimination.

Dans certains cas, en particulier dans le traitement des staphylococcies, le sulfamide met un temps considérable pour diffuser à travers les tissus sclérosés qui entourent le foyer infectieux avant d'atteindre le staphylocoque; si à ce moment l'élimination rénale est trop rapide, le sulfamide a de grandes chances d'être éliminé avant d'avoir atteint le microbe.

Pour toutes ces raisons, la concentration doit toujours être maximum, compte tenu des possibilités de résistance de l'organisme.

Dans les diverses espèces domestiques, cette concentration efficace est évaluée comme en médecine humaine de 5 à 15 mmgr. par 100 cc. de sang. Or, pour atteindre une telle concentration chez un cheval ou un bœuf, il faut des doses nettement supérieures à celles généralement adoptées par la majorité des praticiens. Chez ces animaux, KLEIN MARCENAC, PERROT conseillent une dose d'attaque d'au moins 40 à 60 grammes. 0,1 gramme par kilogramme chez le cheval propose ALTROM et 0,15 gramme par kilo chez le bœuf. GOCHENOUR estime que pour obtenir une concentration efficace dans le sang, il faut 75 grammes chez un cheval de taille moyenne. BAZELEY indique qu'il faut 90 grammes pour que cette concentration soit suffisante chez un cheval de 500 kilogrammes. Or, cette dose correspond à une concentration de 5 milligrammes pour 100 cc. de sang.

Dans les petites espèces, on pourra largement dépasser les doses précitées. GLINBISLAWICH préconise chez le chien des doses de 0,50 gramme par kilo. Pour notre part, il nous est fréquemment arrivé de dépasser ces doses sans le moindre inconvénient pour nos malades.

III. *Intervention soutenue.*

Paralyser un instant le microbe pour permettre à l'organisme de le détruire, tel est, venons-nous de le voir, le rôle des corps sulfamidés. Si au moyen d'une dose massive, on peut espérer que ces derniers gagnent tous les coins de l'organisme dans un temps relativement court, pour jouer leur rôle bactériostatique, l'intervention des phagocytes demande un temps beaucoup plus important. Aussi, arrêter l'action médicamenteuse, à un moment où tous les agents pathogènes ne sont pas définitivement neutralisés, serait leur permettre de recouvrir leurs moyens de défense et résister victorieusement aux assauts des phagocytes.

Après une première attaque massive, il faut en maintenir la violence, c'est-à-dire obtenir entre l'absorption et l'excrétion de la drogue un équilibre aboutissant à un taux constant de la sulfamidémie.

En pratique, la cause qui détermine la rupture de cet équlibre, est imputable à l'excrétion trop rapide du produit. Pour le rétablir, deux moyens sont à notre disposition : le premier, le plus simple, consistera à donner des doses de médicament à des intervalles de temps plus rapprochés et par des voies d'introduction qui permettent une absorption plus lente du produit; la voie buccale devra être préférée de cette manière aux autres voies.

L'inconvénient, c'est que le taux d'excrétion restant élevé, on obtiendra certes une concentration suffisante dans le sang, mais cette concentration subira dans des intervalles de temps très courts des variations considérables. L'organisme dans ces conditions va jouer en quelque sorte le rôle d'un tonneau des Danaïdes, aussi est-il plus rationnel et peut-être aussi plus économique (chose à ne pas négliger, surtout en médecine vétérinaire) de mettre un fond au tonneau en employant la seconde méthode, c'est-à-dire en utilisant des dérivés sulfamidés dont le seuil urinaire est plus élevé.

Ceux qui ont voulu s'éloigner le plus possible de la toxicité en obtenant des corps à élimination toujours plus rapide, ont sacrifié à l'inocuité d'un produit, certaines de ses vertus curatives. Il existe donc vraisemblablement un seuil

de vitesse d'élimination minimum, qu'il y a avantage à ne pas dépasser, voire même à ne pas toujours atteindre.

Comment pourrait-on autrement concevoir l'action bienfaisante de l'imprégnation sulfamidée de l'organisme.

IV. *Intervention de courte durée.*

L'expérimentation et la clinique nous montrent que dans la sulfamidothérapie, la guérison ou tout au moins une amélioration rapide doit être constatée dans les quelques jours qui suivent l'institution du traitement. Si dans quatre jours un mieux notable n'est pas observé, il est inutile d'insister; l'état du malade est désespéré ou le sulfamide est inopérant sur le germe en cause.

Pour notre part, neuf sur dix des guérisons que nous avons obtenues, se sont produites dans les quatre jours.

Les échecs et leurs causes.

Ayant pénétré leur mécanisme intime, ayant établi les règles qui en découlent, il nous sera dès lors relativement facile d'expliquer les principaux échecs des corps sulfamidés et d'envisager les mesures qui s'imposent pour y remédier.

La sulfamidothérapie, venons-nous de le voir, est réglée par des règles impérieuses. Méconnaître ces règles ou simplement ne pas les suivre à la lettre aboutit généralement à un échec que l'on impute alors au médicament et l'on parle de sulfamidorésistance lorsqu'il ne s'agit tout simplement que d'une thérapeutique inconsidérée.

Intervention précoce.

Telle est la première règle à suivre, mais est-elle suivie en médecine vétérinaire ? La réponse est négative dans 60 % des cas et ceci se comprend aisément. La période d'incubation passe généralement inaperçue, l'animal ne présentant aucun signe objectif pathognomonique et étant

d'autre part incapable d'exprimer les douleurs vagues qu'il ressent, si ce n'est par de la tristesse, terme bien vague lorsqu'il s'agit d'un cheval ou d'un bovin et par de l'inappétence. Il résulte qu'en pratique le patient est présenté au praticien au moment de l'apparition des symptômes cardinaux de l'affection. A ce moment le germe s'est multiplié d'une façon considérable et a consolidé ses positions de défense.

Pour se persuader de cet état de chose, il suffit d'observer les consultations à l'école vétérinaire. Dans environ un cinquième des cas, les malades sont présentés à la dernière extrémité.

Le remède est de deux ordres : tout d'abord éduquer en quelque sorte sa clientèle; faire bien comprendre aux propriétaires tous les bénéfices qu'ils peuvent tirer en faisant intervenir le vétérinaire dès le premier signe suspect.

En second lieu, lorsque le mal est déjà avancé, recourir immédiatement à une thérapetique d'autant plus massive que l'on est appelé plus tard.

Thérapeutique massive.

Cette seconde règle est donc pour nous, vétérinaires, de beaucoup la plus importante. Il convient, malgré tout, de ne pas dépasser un seuil de sécurité et de connaître quels sont les accidents qui peuvent résulter de l'emploi d'une dose exagérée de sulfamides.

Les doses toxiques varient, avons-nous vu, avec le sulfamide employé. Elles varient également avec l'individu.

Cette sensibilité individuelle est difficile à prévoir, mais est heureusement fort rare chez nos animaux domestiques, alors qu'il en est tout autrement en médecine humaine.

D'une manière générale, il importe de les administrer avec prudence chez les vieux et les suspects de sclérose rénale, car leur élimination correcte suppose une souplesse des émonctoires qui doit toujours s'avérer satisfaisante. En conséquence, chez les vieux sujets, l'excrétion sulfamidée est déficiente et la courbe de concentration sanguine n'obéit plus à aucune règle fixe.

Incidents et accidents dus aux doses massives.

a) La fatigue, l'anorexie, les vertiges, les nausées qui disparaissent avec la diminution de la médication. On ne doit pas cesser radicalement tout traitement, sauf si la gravité des signes l'exigeait, car dans certains cas, la cessation brusque de la médication risque d'exposer le malade à des incidents dont le plus grave est la réapparition des phénomènes morbides.

b) Les troubles digestifs sont surtout enregistrés avec les dérivés benzylés (septazine) qui provoquent parfois des douleurs gastriques. La thérapeutique consiste à employer de petites doses très réfractées, prises avec des boissons alcalines abondantes.

Quant à l'ictère simple, il est exceptionnellement observé avec le Dagenan, mais son apparition conduit à la suppression de la thérapeutique. La diarrhée est également constatée.

c) Des cas de néphrite hématurique avec azotémie ont été observés après injection massive de soludagenan. La sanction thérapeutique n'est autre que la diminution, voir la suppression du sulfamide. Ces annuries parfois mortelles, ont pu se produire au cours d'une posologie très correcte, chez des sujets déjà sulfamidés.

De pareils cas justifient la suppression radicale de la thérapeutique.

d) A côté de ces accidents, il convient de signaler pour mémoire les anémies, les troubles nerveux, la tachycardie du type sinusal, les incidents dermatologiques, etc...

En résumé donc, compte tenu de tous les faits observés un peu partout, on peut dire avec Le Mée, que suivant les symptômes d'intolérance observés, on réduira ou on supprimera la sulfamidothérapie.

Sulfamidorésistance.

La sulfamidorésistance semble due à la présence dans l'organisme d'antisulfamides, décelés par Nitti et Palazzoli dans l'urine humaine. Il s'agit là de constatations du plus haut intérêt pratique, encore qu'insuffisamment poussées.

Cette notion d'antisulfamide pourrait être, à priori, rapprochée de celle des antiphages, dont la présence dans le sérum de certains malades, paraît conditionner parfois des échecs de la bactériophagothérapie.

Il semble que lorsque le microbe est en contact avec le sulfamide, si celui-ci n'est pas en quantité suffisante pour détruire immédiatement tout l'acide P.A.B. et paralyser ainsi le germe, ce dernier cherche à réagir en produisant une quantité importante d'acide P.A.B. que par la suite des doses importantes de sulfamides seront incapables de neutralyser.

Enfin, signalons que pour certains la production d'antisulfamides serait uniquement imputable à l'organisme.

Quoiqu'il en soit, du point de vue pratique, de nombreux cas de sulfamidorésistance sont dus à l'emploi inconsidéré de petites doses de sulfamides, qui n'ont aucune action thérapeutique et qui aboutissent en quelque sorte à une vaccination antisulfamidique du microbe et de l'organisme.

Mais tous les échecs de la sulfamidothérapie, avons-nous déjà souligné, ne doivent pas être imputés à tort et à travers à la sulfamidorésistance.

Employés seuls, les sulfamides agissent rapidement sur les affections bénignes. Dans les maladies graves, après une amélioration rapide qui fait présumer une prompte guérison, leur activité se ralentit et l'on songe à faire intervenir une médication adéquate, qui met un terme à l'indécision primitive, et conduit à la guérison en 24 à 48 heures.

D'où la nécessité, au lieu d'attendre un arrêt dans la marche à la guérison et de faire intervenir tardivement sur un organisme déjà saturé de sulfamides, une médication adjuvente, d'associer cette médication au sulfamide dès le début du traitement, en suivant les règles thérapeutiques classiques.

Cette médication adjuvente, variable dans ses modalités et avec chaque spécialité, n'est autre que celle que l'on aurait employée si les sulfamides n'existaient pas.

Nous ne devrons concevoir une sulfamidorésistance comme le résultat d'un échec thérapeutique que lorsque l'association du sulfamide et de la médication adjuvente adéquate est sans effet sur la maladie.

Orientation actuelle de la sulfamidothérapie.

En concrétisant à l'extrême toutes les notions exposées jusqu'à présent, on peut dire que tout le problème de la sulfamidothérapie consiste à obtenir des dérivés qui permettent d'atteindre de plus en plus rapidement le microbe, où qu'il se trouve et de le neutraliser; tout cela grâce à la concentration rapide et soutenue d'un produit hautement bactériostatique, mais sans action sur l'organisme.

Au cours de ces dernières années, une foule de chercheurs ont proposé un nombre considérable de solutions.

Outre l'exploration systématique de la fonction chimique certains se proposaient de trouver des formules brevetables. D'autres, guidés par des idées originales, ont été conduits à préparer des gluccosides, des dérivés formolés, des composés d'addition avec les alcaloïdes du quinquina.

Tel auteur prépare un corps sulfamidé pourvu d'une longue chaîne soufrée, susceptible de donner un sel d'or utilisable en cas de tuberculose.

Tel autre un dérivé chaulmoogrique qu'on essaiera pour combattre la lèpre.

Un autre introduit de longues chaînes latérales hydrocarbonnées; elles augmenteront la solubilité du médicament dans les liquides, donc l'absorption lors d'une alimentation riche en graisse.

Il n'est naturellement pas question de vouloir donner ici ne serait-ce qu'une idée sur toutes ces solutions. Pourtant l'une d'elle qui a eu une certaine vogue ces dernières années, nous a donné parfois quelques bons résultats; nous voulons parler de l'association iode-sulfamide.

L'association iode-sulfamide.

On sait que *in vitro* le 1161.F empêche le développement du staphylocoque doré (et aussi du bacille tuberculeux et des champignons pathogènes), aussi bien que celui du streptocoque, du bacille du colon et des anaérobies.

Cependant, tous les essais de chimiothérapie dans les maladies produites par le staphylocoque, n'ont donné, aussi bien en clinique humaine et vétérinaire, que dans les infections expérimentales chez les animaux de laboratoire, que des résultats peu satisfaisants.

On sait, d'autre part, que certaines lésions produites par

staphylocoque, comme la botryomycose, sont au même titre que les tuberculoses ganglionnaires ou cutanées, que les gommes sporotrichosiques et syphilitiques, justiciables du traitement iodé, en particulier de la solution iodo-iodurée que Lugol préconisait jadis comme fondant et résolutif des manifestations scrofuleuses.

Or, toutes ces lésions, qu'elle qu'en soit la cause, ont pour caractère histologique commun d'être des lésions nodulaires. Le centre du nodule est dépourvu de vaisseaux sanguins; sa périphérie est vascularisée par des capillaires altérés et souvent oblitérés. Le nodule est entouré d'une zone ligneuse de réaction inflammatoire.

On comprend que, dans de telles conditions, le sulfamide absorbé, ne puisse atteindre de microbe enkysté au centre du nodule. Si par la médication iodée on peut faire fondre le nodule, préparer ainsi la voie au sulfamide, celui-ci pourra exercer son action antibactérienne sur le streptocoque ou le staphylocoque, même en plein milieu du foyer de nécrose.

Telles sont les considérations théoriques qui ont ammené à tenter l'association iodo-sulfamidée dans le traitement de la staphylococcie.

Pratiquement, ce traitement suppose de fortes doses et peut se régler ainsi : Le premier jour, 4 cc. d'une solution peptonée d'iodure de sodium; le lendemain, même dose et 8 grammes de sulfamides (toutes ces doses se rapportent à un homme de corpulence moyenne). Les jours suivants, on maintient, ou même on augmente les doses s'il est nécessaire. Legroux signale qu'il a administré jusqu'à 8 cc. de solution iodo-iodurée. Puis, vers le sixième ou le septième jour, on diminue progressivement et parallèlement les doses de sulfamide et d'iode.

La Société « Spécia » avait expérimenté ces derniers temps deux composés iodo-sulfamidés : le 2266 RP ou diiodo 1162 F et le 2401 RP ou diiodo-thiazomide dans lesquels l'iode est introduite dans la molécule même.

Mais ces deux produits, malgré des résultats encourageants sont restés au stade expérimental et ont perdu beaucoup de leur intérêt depuis la découverte de nouveaux dérivés sulfamidés, les sulfapyrimidines, caractérisées précisémment par une activité toute particulière dans les staphylococcies.

LES SULFAPYRIMIDINES

Parmi les très nombreux corps obtenus par le remplacement d'un hydrogène de la fonction sulfamidée, les composés hétérocycliques se sont montrés les plus intéressants. La para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (Dagénan) préconisée par WITHBY, possède de remarquables propriétés thérapeutiques dans les pneumococcies expérimentales de la souris et, par ailleurs, une très grande polyvalence microbienne. Mais ce corps est parfois mal toléré, surtout à des doses élevées, en clinique humaine.

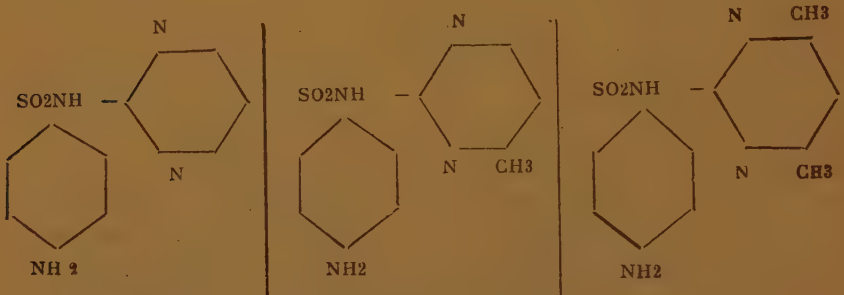
Plus récemment, ROBLIN et ses collaborateurs ont préparé des molécules renfermant à la place du cycle pyridinique à un atome d'azote, un cycle portant deux de ces atomes.

Cette tentative s'est montrée féconde en donnant naissance à la série des « sulfamidopyrimidines » ou « sulfadiazines ».

Sous le nom de « diazine » on désigne des composés hétérocycliques à six chaînons, dont deux atomes d'azote. Celui qui nous intéresse est le dérivé 1-3 appelé métadiazine ou pyrimidine :

Noyau Pyrimidine

Roblin et ses collaborateurs introduisirent en thérapeutique les sulfamidodiazines ainsi que leurs dérivés mono et diméthylé enregistrés respectivement sous les numéros 2616 R.P., 2632 R.P., 2633 R.P. et répondant aux formules suivantes :



P. amino-phényl sulfamido - diazine 2616 R.P.

P. amino-phényl-sulfamido méthyl-diazine 2632 R.P.

P. amino-phényl-sulfamido-diméthyl-diazine. 2633 R.P

Un très grand nombre d'observations expérimentales et cliniques ont été déjà effectuées sur les sulfamidodiazines, tant au point de vue de la toxicité comparée, l'élimination et la valeur antibactérienne expérimentale de ces trois corps.

Les résultats expérimentaux très intéressants obtenus avec ces nouveaux corps ont amené les laboratoires de recherches Specia à retenir parmi les trois dérivés, le dérivé monométhylé présenté à l'expérimentation clinique sous le nom de « Sumédine ».

Toxicité.

La pharmacologie de la sulfadiazine est liée à l'expérimentation sur l'animal, particulièrement sur la souris.

Feinstone, Williams, Wolff, Hinstington et Crosley ont établi que la dose toxique du produit ingéré *per os* est supérieure à 0,10 grammes par kilogramme de poids.

Nitti, Cosar et Boyer obtiennent des résultats identiques. Une souris blanche de 20 grammes supporte sans troubles apparents une dose unique de 200 milligrammes par voie buccale de sulfadiazine et de sulfaméthyldiazine.

La sulfadiméthyldiazine est légèrement plus toxique et on observe déjà des troubles après administration *per os* d'une dose de 100 milligrammes.

Pour le sel de sodium injecté par voie parentérale, cette dose toxique varie entre 1,50 et 1,75 gramme par kilogramme de poids, dose correspondant à une concentration de 175 à 200 milligrammes de sulfamide pour 100 dans le sang.

Or, le Sulfathiazol (thiazomide) est toxique à 80 mmg. 100 et la Sulfapyridine est toxique à 65 mmg. 100.

La toxicité chronique de la sulfadiazine nécessite une dose plus élevée que pour le sulfathiazol ou la sulfapyridine.

La sulfadiazine et la sulfaméthyldiazine sont donc très peu toxiques. Bruno Schmidt qui utilise la sulfadiazine pour le traitement des méningites otogènes, écrit qu'il n'a pas observé d'incidents et qu'elle est très bien supportée même chez l'enfant et à très hautes doses.

Jusqu'ici, les auteurs n'ont utilisé chez l'homme la sulfadiazine et la sulfaméthyle-diazine qu'à des doses orales n'excédant pas 10 grammes par jour pour un adulte de 60 kilos environ, soit au maximum 20 cgs par kg. de poids.

Pour notre part, nous avons été amenés à dépasser de beaucoup ces doses chez le chien et donner à un animal de deux kilogrammes une dose *per os* de cinq grammes de sulfaméthyldiazine, ce qui équivaut à 250 cgs par kilo de poids sans constater le moindre incident (Cf, observation n° 5).

L'examen du sang (numération et formule leucocytaire) n'a montré que des altérations négligeables.

La toxicité chronique des diazines est également très faible. R. Martin, B. Sureau et Y. Joyeux signalent qu'un malade atteint d'endocardite infectieuse, reçoit 10 grammes de méthyldiazine par jour depuis deux mois sans que l'on ait pu remarquer aucune trace d'intoxication.

Tous les auteurs notent la tolérance remarquable de ces nouveaux produits. Les petits incidents, tels que céphalées, douleurs gastriques, nausées, vomissements, bourdonnements d'oreilles, névrites, cyanose, éruptions diverses ne se

produisent qu'exceptionnellement, même après l'administration de doses élevées.

Il est à signaler que le seul accident sérieux à craindre avec le 2632 R.P. est l'anurie. Cette anurie, pour les auteurs anglo-américains, serait due à la formation de cristaux dans les voies urinaires, encore que d'autres mécanismes réflexes par exemple, doivent être indiqués dans certains cas.

On surveillera donc étroitement la diurèse que l'on favorisera par la prise d'abondantes boissons aqueuses.

En cas d'anurie, d'oligurie ou d'hématurie, on mettra en œuvre la thérapeutique classique : eau lactosée, cathétérisme uréthral, etc...

Absorption et élimination.

L'étude de l'absorption et de l'élimination des diazines est due principalement aux Américains.

Peterson, Laskey, Taylord et Finland administrent une dose unique de 5 grammes de sulfadiazine à des sujets ambulants, exempts d'affection rénale. Ils constatent que la concentration sanguine est atteinte immédiatement si le produit a été injecté par voie veineuse. Au bout de deux à trois heures avec une injection parentérale. Au bout de quatre heures après administration *per os*.

Les courbes d'élimination ont été pratiquées par microsondage sur la souris blanche par la technique de Nitti et Joyeux.

Les trois produits s'éliminent très lentement. Quelque soit la voie d'introduction médicamenteuse, 60 % passent dans les urines au cours des trois premiers jours. Le produit est encore décelable au bout de la trentième heure.

Remhold, Flippi, Schwartz arrivent à des conclusions analogues. Plummer et Enswarth étudient l'élimination d'une dose unique de 2 grammes de sulfadiazine. Au bout de 12 heures, 0,35 grammes de sulfamide libres et 0,202 grammes de sulfamides conjugués.

Au cours des 12 heures qui suivent, les reins éliminent encore 0,213 gramme de sulfamides libres et 0,183 gramme de sulfamides conjugués.

L'élimination de la sulfadiazine est plus lente que celle du sulfathiazol. Cette particularité, jointe à son absorption relativement rapide est précieuse au cours de la lutte contre les germes du type pneumocoque qui ne subissent que lentement l'action des sulfamides.

La courbe d'élimination des sulfadiazines se rapproche singulièrement de celle de la sulfamidopyridine. Il est à noter que ce mode d'élimination semble correspondre à des sulfamides ayant une grande polyvalence antimicrobienne se manifestant notamment dans les pneumococcies expérimentales de la souris.

En résumé, les sulfapyridines, après une administration unique *per os*, déterminent une sulfamidémie supérieure à celle que l'on obtient avec les autres sulfamides; elle est même notablement plus élevée que celle du 2616 R.P.

La courbe de passage dans le sang du 2632 R.P. a un aspect très particulier, car si la sulfamidémie est d'emblée élevée, elle se maintient longtemps à son niveau initial, dessinant un plateau lentement descendant; ainsi, l'ingestion de 2 grammes permet de retrouver à la sixième heure 4 mmg. pour 100 cc. de sang, ce qui est encore le chiffre de la douzième heure.

Après une administration répétée au cours de la journée, comme le produit ne s'élimine pas vite du sang, chaque nouvelle ingestion rehausse la sulfamidémie et l'on obtient ainsi des taux qui n'ont jamais été atteints par d'autres sulfamides.

L'acétylation est faible, aussi bien d'ailleurs pour le 2616 R.P. que pour le 2632 R.P. Dans le sang, une fraction minime se retrouve sous forme conjuguée. Dans l'urine, la forme acétylée ne représente que 20 % environ de l'élimination totale. Il est à noter que, contrairement à ce que l'on observe pour la plupart des autres sulfamidés, les dérivés acétylés de la sulfadiazine et de la méthyldiazine sont plus solubles que les formes libres.

Le dérivé acétylé de la diméthylediazine est, par contre, moins soluble.

Enfin, notons, pour terminer ce chapitre, que l'association d'un sulfamide du type 1162 F. aux diazines, permet d'ob-

tenir dans les humeurs, des concentrations en sulfamides plus élevée que celles obtenues avec les diazines seules.

Activité antimicrobienne.

In vitro. — Les sulfadiazines ont un pouvoir bactériostatique très élevé sur grand nombre de microbes.

Les essais pratiqués en milieu synthétique sur *B. Coli, Proteus vulgaris* et *P. Friedlander* montrent que la sulfadiazine et la méthylediazine exercent un pouvoir bactériostatique très net à des concentrations de 1 pour 500.000. La diméthyldiazine aurait un pouvoir légèrement inférieur.

Il est à noter qu'une molécule d'acide P.A.B. inhibe l'activité de dix molécules de sulfadiazine ou de ses deux dérivés mono ou diméthylés.

Dans les mêmes conditions, une molécule d'acide P.A.B. inhibe 100 molécules de sulfamidopyridine et 500 de para-amino-phényl-sulfamide.

D'autre part, les sulfadiazines sont également très peu sensibles à l'action antagoniste des peptones.

Sur les autres germes, pneumocoques, staphylocoques, streptocoques, l'effet bactériostatique est marqué, mais pas plus cependant que celui des sulfamides classiques.

In vivo. — L'activité antimicrobienne *in vivo* du 2632 R.P. paraît beaucoup plus remarquable; c'est ainsi que dans l'infection streptococcique de la souris par voie intrapéritonéale, l'absorption de 10 mmg. le premier jour et le lendemain de l'infection permet une survie de 90 % alors qu'à la même dose la protection conférée par le 1162 F. est de 10 %.

Dans l'infection par le staphylocoque doré, les résultats sont également remarquables, puisque avec la méthyldiazine on obtient une survie de 50 % alors que cette survie n'est que de 10 % avec le 1162 F.

Les activités comparées antimicrobiennes, dans les infections expérimentales provoquées par le streptocoque hémolytique, le pneumocoque et le staphylocoque, ainsi que l'action des principaux sulfamides vis-à-vis d'une infection expérimentale par le pneumocoque, sont résumées dans le tableau de la page 17.

Ajoutons que la sulfadiazine et méthyldiazine sont également actives dans les infections provoquées par le pneumobacille de Friedlander et dans la gangrène gazeuse provoquée par le *Clostridium Welchi.*

Enfin la méthyldiazine a prouvé sa grande efficacité contre des infections expérimentales à virus : la maladie de Nicolas Favre, le Trachome, la bronchopneumonie à virus des rongeurs.

Activité thérapeutique des principaux sulfamides comparée à celle des diazines dans le traitement des coccies.

10.000 doses mortelles sont injectées par voie intrapéritonéale. Traitement *per os* un quart d'heure avant et le lendemain. Nombre de survivantes sur 10 souris inoculées.

	Témoins	Dagenan	1'62 F	S. Diazine	Méthyldiazine	Diméthyldiazine
Stréptocoque hé. (10 mmgrs de sulfamides « per os » pendant 2 jours.....	0		1	5	9	5
Pneumocoque til. 10 mmgrs « per os » pendant 3 jours.....	0	2		5	7	2
Staphylocoque doré 10 mmgrs « per os » pendant 3 jours....	0		1	6	5	6

Activité comparée des différents sulfamidés dans une infection expérimentale par le pneumocoque d'après Vermenouze).

Voie d'introduction	Sulfamide utilisé	Nombre de sujets	Survivants après 48 h.	Survivants
Sous-cutané	Sujets témoins.	12	0	0
	Sulfamide.....	10	2	0
	Sulfapyridine..	10	4	0
	Sulfathiazol...	10	7	5
	Sulfadiazine ...	10	7	4
Per os	Sujets témoins.	12	0	0
	Sulfamide.....	10	3	0
	Sulfapyridine..	10	2	0
	Sulfathiazol....	10	3	0
	Sulfadiazine ...	10	6	0

Présentation actuelle et propriétés physiques de la « SUMEDINE ».

Le 2632 R.P. est présenté actuellement sous le nom de Sumédine pour l'expérimentation clinique, sous les deux formes suivantes :

1° En comprimés de 0,50 gramme (boîte de 50 comprimés) ;

2° En ampoules de 5 cc. de solution sodique à 20 %, sous le nom de « Solumédine ».

Une ampoule équivaut à 1 gramme de produit actif. Les boîtes sont de dix ampoules.

La sulfaméthyldiazine se présente sous la forme d'une poudre inodore, légèrement amère. Solubilité dans l'eau : 0,36 gr. pour 1.000 à 37°, comparable à celle du Dagenan (0,45 gr. pour 1.000 à 37°), inférieure à celle du Thiazomide (0,91 gr. pour 1.000 à 37°). Soluble au 1/10e dans la soude N^2 et dans l'acide chlorydrique 2N; donne des solutions sodiques à 25 % de PH = 10. Il doit renfermer un taux d'azote de 21,2 pour 100.

Indications cliniques.

La Sumédine exerce une puissante action thérapeutique dans les diverses indications de la sulfamidothérapie; mais, tout au moins en France, où ce produit est encore rare, son emploi semble particulièrement intéressant dans certaines affections graves, vis-à-vis desquelles les sulfamides ordinaires n'ont qu'une action très limitée.

Dans le traitement de la blennorragie, la méthyldiazine donne des résultats satisfaisants, efficaces, rapides, égaux à ceux des meilleurs autres sulfamidés. Dans certains cas, il est utile d'associer le traitement de choc. Dans un cas où la blennorragie avait résisté à 36 grammes de sulfathiazol administrés en quatre jours, M. Loeper, A. Varay et J. Collet ont guéri leur malade avec une dose égale de diazine, administrée en quatre jours. La guérison fut acquise dès la troisième heure de traitement; la tolérance fut parfaite.

La pneumonie lobaire franche aiguë de l'homme, revêt aux Etats-Unis, une gravité qui nous surprend : elle arrive en troisième lieu parmi les causes les plus fréquentes de mort. Son pronostic a été amélioré par les sulfamides. Il est difficile de comparer l'action des diazines avec celle de ses devanciers car la gravité varie avec les épidémies et car les formes graves bénéficient du traitement associé par le sérum spécifique et maintenant par la Péniciline.

Dowling traite en 1941, 137 cas par la sulfadiazine. Dans les formes simples, il a 11,3 % de décès, dans les formes graves 29,4 %.

Billings et Wood ont traité 75 malades par la sulfadiazine seule, par voie digestive ou intraveineuse avec une seule mort; 30 autres, dont 16 avaient une hémoculture positive, par la sulfadiazine associée au sérum : 7 morts.

Finland et Strauss, toujours en 1941, dans une même épidémie, ont eu 16,3 % de décès parmi leurs malades traités avec la sulfapyridine ou le sulfathiazol et 10,7 % seulement parmi ceux traités avec la sulfadiazine.

Cette même efficacité se retrouve dans le traitement des bronchopneumonies et des abcès du poumon. M. Loeper, A. Varay et J. Collet ont rapporté la très belle observation d'un volumineux abcès de la base du poumon droit chez un jeune homme de dix-huit ans. Il avait reçu en trois jours 24 grammes de Dagenan qui fut si mal toléré qu'on dut abandonner le médicament pour du 1162 F qui s'avéra inefficace. Les auteurs prescrivirent la sulfadiazine à la dose de 10 grammes. Le résultat fut négatif, mais à la dose de 15 grammes ils obtinrent une guérison surprenante.

Les méningites purulentes sont une indication majeure de l'emploi de la sulfapyrimidine. En 1943, R. Martin, B. Sureau, N. Bouricart et P. Babouot ont rapporté l'observation d'un enafnt de cinq ans atteint de méningite à pneumocoque. Il avait reçu pendant dix-sept jours un mélange de 1162 F. et de Dagenan à dose faible (5 grammes) puis à doses considérables (12 grammes). Le traitement fut à la fois inefficace et mal toléré. Le liquide céphalorachidien, où le taux du sulfamide était de 20 mmgr. % contenait des pneumocoques. On administra 12 grammes par jour de sulfadiazine associée à 6 grammes de 1162 F. On atteignit 64 mmgr. % dans le liquide céphalorachidien.

L'amélioration fut immédiate, le liquide céphalorachidien fut stérilisé en dix jours.

Enfin, J. Decourt et J. Souillard et R. Chateau ont observé une méningite à bacille pyocianique. Le traitement par le sulfathiazol étant mal supporté, la sulfadiazine est administrée pendant dix jours sans aucun signe d'intolérance; la guérison est obtenue, malgré une rechute par suite d'un arrêt prématuré du traitement.

Dans les cas de staphylococcies, la sulfadiazine apporte des résultats indiscutables dans les diverses affections à staphylocoque (furonculose, anthrax, etc...).

D'une manière générale, des observations françaises, se dégage la notion que la sulfadiazine a été utilisée et tolérée à des posologies encore inconnues jusqu'à ce jour (20, 25, 30 grammes par 24 heures), alors qu'aux U. S. A. les doses administrées sont identiques à celles des autres sulfamidés. Cet état de chose résulte du fait que les sulfadiazines ne sont, par suite de leur rareté, utilisées que dans les cas graves, alors qu'en Amérique ces cas graves bénéficient du traitement à la Péniciline.

Remarquons d'ailleurs, que les doses énormes sont parfaitement supportée et que les accidents rénaux observés ne sont nullement en rapport avec l'importance de la posologie.

En médecine vétérinaire, on peut dire que les sulfapyrimidines n'ont encore jamais eu d'application pratique.

Il semble certain que les résultats remarquables obtenus tant au point de vue expérimental, qu'en médecine humaine, que la Sumédine soit appelée à jouer d'ici peu de temps un rôle considérable, en particulier dans le traitement d'infections telles que la gourme, les mammites streptococciques, les infections puerpuérales, les septicémies des nouveaux-nés, les brucelloses, les affections typhoïdiques, les actinomycoses, la maladie de Carré, etc..., comme justiciables de la sulfamidothérapie.

Pour notre part, nous avons utilisé la Sumédine dans deux cas de Staphylodémodécie canine, et obtenu deux guérisons presque instantanées; dans quelques affections diverses telles que bronchites et adénites, mais surtout dans le traitement des fonctions respiratoires et septicémiques de la maladie de Carré.

La staphylodémodécie canine.

La démodécie canine est une maladie grave à évolution lente se terminant généralement par la mort. Or, il est établi que le démodex n'exerce aucune action pathogène vraiment notable sur l'organisme de l'hôte; mais à la dermatose proprement dite, vient presque toujours se greffer la complication de staphylococcie. Le chien se gratte; ses griffes vont créer des brèches au niveau des plaques de démodécie où la peau cède facilement et ouvre la porte au staphylocoque. Les multiples foyers ainsi formés sensibilisent d'ailleurs l'appareil cutané.

Il n'est pas dans notre intention d'exposer ici tous les traitements employés jusqu'à ce jour pour lutter contre cette affection; mais nous soulignerons simplement la précarité de ces moyens. Mais le fait que des médications telles que vaccins, sérum et anatoxines s'avèrent inefficaces, ne pouvait que renforcer l'intérêt de la chimiothérapie par les sulfamidés et en particulier par les sulfadiazines.

Nous avons eu l'occasion, cette année, de traiter deux chiens atteints de staphylodémodécie. Bien que dans les deux cas les lésions fussent très importantes, nous avons assisté à deux guérisons spectaculaires, pour ainsi dire instantanées (Observations n°s 5 et 14).

Voici le traitement que nous préconisons : tout d'abord une attaque à dose massive de Sumédine contre le staphylocoque (six grammes en moyenne pour un chien de 10 kg., pendant trois jours); ensuite on appliquera le traitement classique contre le démodex (en particulier l'huile de chaulmoogra) tout en maintenant l'administration d'une dose d'entretien de Sumédine.

La maladie de Carré.

La maladie de Carré ou maladie du jeune âge est une affection qui frappe les jeunes chiens et qui est due à un ultravirus. Elle est rare dans les premières semaines, mais fréquente entre le quatrième et le vingtième mois.

Les causes prédisposantes sont nombreuses; ce sont, en général, toutes celles qui affaiblissent l'organisme et le mettent en état de moindre résistance.

L'infection se fait dans la grande majorité des cas par le tube digestif. Quand l'animal est très jeune et la dose suffisamment forte, la mort survient en quelques jours et la seule lésion consiste en un exudat péricardique virulent. Si l'animal résiste, la maladie évolue sous la forme classique.

a) Une période septicémique, qui apparaît après une incubation de trois à quatre jours. Cette phase septicémique, qui ne dure en général que cinq à six jours, est due à la présence de l'ultravirus dans le sang et est caractérisée par une température élevée (40°), de l'inappétence, des frissons, de la tristesse, un cœur accéléré. Très souvent, ce sont les seuls symptômes, car dans les formes graves, l'état de l'animal empire en quelques jours, parfois même en quelques heures et la mort est due à une septicémie foudroyante.

b) Période des infections secondaires. — Après cette période septicémique qui souvent passe inaperçue, l'ultravirus va disparaître du sang pour se localiser sur divers appareils. Cette localisation n'est pas élective et l'ultravirus agit uniquement en amoindrissant les défenses de l'organisme. Grâce à lui, d'autres germes, normalement sans action sur l'individu sain, vont acquérir une virulence exceptionnelle : c'est la période des infections secondaires, parmi lesquelles il faut citer : la forme cutanée, les formes digestives, la forme oculaire, la forme hépato-rénale et surtout les deux plus graves, la forme respiratoire et la forme nerveuse.

Forme respiratoire. — C'est de beaucoup la plus fréquente. Elle débute généralement par du coryza; puis l'inflammation gagne le larynx, la trachée, les fines bronches et se termine par une bronchopneumonie toujours mortelle. De ces foyers de pneumonie, Carré isola des microbes variés, considérés précédemment par d'autres auteurs comme spécifiques de la maladie : *Pasteurella* de Lignères, *Coccus* de Mathis, bacille de l'ozène et, éventuellement, des germes du groupe des paratyphiques B, particulièrement du type Aertrycke.

Quant aux signes cliniques, ils ne diffèrent en rien des signes d'une bronchite capillaire ou d'une bronchopneumonie banale, et 99 fois sur 100 le diagnostic de maladie de Carré est posé en tenant compte de l'âge de l'animal,

Forme nerveuse. — Cette forme qui peut être associée à la précédente, est d'une gravité exceptionnelle. Elle se traduit par un état de dépression chez les jeunes. Chez les sujets plus âgés, on observe une méningoencéphalite avec phases d'excitation et de coma ou, plus souvent, une méningomyélite avec paralysie de un ou plusieurs membres.

Nous avons employé la « Sumédine » dans le traitement de ces diverses formes de la maladie, avec des résultats variables suivant la localisation de l'infection.

Dans les formes septicémiques, sur sept animaux traités uniquement par le sulfamidé, sans autre médication adjuvente, nous avons obtenu sept guérisons dont la plupart presque instantanées (Cf. observations n°° 8, 13, 15, 17, 18, 20, 21).

Dans les cas bénins de la forme pulmonaire, la Sumédine, associée ou non à un traitement hygiénique enraye immédiatement la marche de la maladie.

Dans les formes plus graves, en particulier dans les bronchites capillaires, les bronchopneumonies et les pneumonies, sous l'influence de la chimiothérapie, la courbe de température se brise et la température est normale au bout de 48 heures ou trois jours (Cf. Observations 1 et 6). Il semble à première vue que la maladie soit définitivement enrayée; il n'en est rien. En effet, du point de vue clinique et anatomopathologique, le foyer infectieux ne semble pas très influencé et les complications locales restent toujours possibles (Cf Observation n° 4).

Dans tous les cas, il ne faut jamais oublier que tout arrêt ou suspension précoce du traitement, pourrait être suivi d'un retour offensif du mal et, en conséquence, il convient de surveiller attentivement le malade et, au moindre signe d'aggravation, ne pas hésiter à réemployer des doses massives (Cf Observation n° 19).

Par suite de la quantité restreinte du produit dont nous disposions, la ligne de conduite que nous avions générale-

ment adoptée au cours de notre expérimentation fut la suivante : durant les trois premiers jours, administration au malade d'une dose massive de Sumédine (0,50 à 2,50 gr. par kg.). Puis arrêt en surveillant attentivement l'animal et en maintenant le traitement adjuvent adéquat.

Cette méthode économique s'est montrée excellente contre les formes septicémiques, mais par contre, dans les formes respiratoires graves, nous avons enregistré des échecs, ou plus exactement des rechutes qui nous ont obligés à recourir à une méthode plus rationnelle qui consiste à maintenir l'administration du produit durant une semaine en réduisant la dose de moitié le quatrième jour.

Pour donner un exemple concret, un chien de 10 kg. recevra les trois premiers jours six grammes de Sumédine par 24 heures et les quatre jours suivants trois grammes.

Enfin, pour terminer ce chapitre, signalons que la Sumédine est absolument sans effet contre les formes nerveuses. Dans le cas d'évolution simultanée de ces formes et des formes pulmonaires, la Sumédine, comme nous le disions plus haut, détermine une chute de température, mais il semble que l'organisme étant incapable de lutter, les foyers infectieux ne subissent aucune modification; aussi peut-on dire, qu'un animal atteint à la fois de complications respiratoires et de complications nerveuses de la maladie de Carré, est pour ainsi dire condamné d'avance.

Autres indications.

Nous avons également utilisé avec succès la Sumédine dans un cas de bronchite chez un chat (Cf Observation n° 10) ; dans un cas de trachéite aiguë chez un chien de six ans avec guérison en trois jours; enfin dans un cas d'adénite d'origine inconnue avec guérison en trois jours (Cf Observations n° 3 et 7).

Posologie.

La Sumédine est très bien tolérée par les voies digestives ce qui rend possible l'emploi des posologies massives.

Cependant, chez les malades qui ne sont pas sous une surveillance médicale constante, on peut craindre des anuries, aussi le 2632 R.P. devra-t-il être utilisé en fonction de la gravité de l'infection, selon deux modalités bien distinctes :

1° Cas ordinaires, où l'on veut profiter de la puissance d'action de la sulfaméthyldiazine et en même temps de sa bonne tolérance, on peut se contenter de petites doses, puisque celles-ci déterminent des sulfamidémies importantes et qu'elles sont suffisantes à l'action thérapeutique.

On donnera les doses quotidiennes réparties en trois ou quatre prises dans la journée. Il semble, en effet, que par suite de son élimination très lente, le phénomène du « creux de la nuit » soit moins à craindre avec le 2632 R.P. qu'avec le Sulfathiazol.

Avec cette posologie relativement faible, on jugulera facilement et sans incident, les affections qui sont habituellement sensibles à la sulfamidothérapie.

2° Dans les cas graves, qui n'étaient pas toujours influencés par les autres médicaments sulfamidés, on peut alors adopter une autre ligne de conduite et profiter des qualités de la méthyldiazine pour essayer, même dans ces cas, d'obtenir d'heureux résultats.

On administrera alors, sous surveillance médicale constante des doses importantes (0,50 à 2,50 gr. par kg. chez le chien) mais il faut surveiller attentivement la diurèse.

Avec des doses de cet ordre, la concentration dans le sang ou le liquide céphalorachidien atteint des chiffres qui n'ont jamais été obtenus jusqu'ici et l'on peut espérer triompher des cas qui auraient résisté à d'autres thérapeutiques.

Bien entendu, en principe, la sulfaminothérapie ne doit être appliquée que durant huit à dix jours, quitte à reprendre une nouvelle cure après quelques jours de repos.

La forme injectable n'a d'intérêt réel que lorsqu'il faut agir très vite, ou lorsqu'il est impossible de recourir à la voie buccale.

Les ampoules doivent être administrées par voie intramusculaire profonde ou endoveineuse. Nous avons utilisé quotidiennement chez le chien la voie parentérale sans le moindre inconvénient. Par contre, la voie intrarachidienne est formellement proscrite en raison du P.H. élevé du produit.

OBSERVATIONS

Recueillies dans le service de clinique médicale
de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse,
Professeur : M. DARRASPEN.

Observation n. 1.

Chien de berger de six mois et demi présenté à la visite le 4 mai au matin. L'état général est très grave, l'animal refuse toute nourriture. Il présente une diarrhée jaunâtre. Du point de vue respiratoire : dyspnée importante, jetage mucopurulent. Percussion normale. A l'auscultation, présence de râles muqueux; l'expiration est écourtée. Température 40°2.

Vu l'âge de l'animal, on pense à la maladie de Carré, avec ses formes digestives et respiratoires, cette dernière représentée par une bronchite capillaire.

Le 4 mai 1945. L'animal est hospitalisé. Le traitement immédiatement entrepris est le suivant : 6 grammes de Sumédine *per os* et fumigations d'eucalyptus. Les 6 grammes sont répartis comme suit, dans la journée : trois comprimés de 0, 50 grammes *per os* à 11 heures, 13 h. 30, 17 heures et 19 heures. A cette heure, la température est toujours la même : 40°2.

Le 5 mai 1945. Le 5 au matin, on assiste à une véritable résurrection, Le jetage, de muco-purulent, est devenu plus liquide et plus clair. L'animal n'est plus abattu. Les signes respiratoires, sans avoir disparu, sont considérablement atténués. Température 39°5. On continue toujours le même traitement, aux mêmes doses et aux mêmes heures. A dix heures, l'animal mange légèrement. Le soir, à 20 heures, la température remonte à 40°.

Le 6 mai 1945. Le 6 au matin, l'état général s'est encore amélioré. L'animal est gai. Il présente toujours un jetage clair. A l'auscultation, on ne perçoit plus de râles muqueux; seule l'inspiration est rude. La température est de 39°4. Le traitement est toujours le même. L'animal mange. Ses excréments sont normaux. Le soir, à 20 heures, la température mbe à 38°6, l'état général est toujours excellent.

Le 7 mai 1945. L'état général est toujours excellent. Température : 39°3. Le traitement est toujours le même. Le soir, à 20 heures, température 38°7.

Le 8 mai 1945. L'animal est considéré comme hors de danger. La température est de 38°8. A partir de ce moment et dans les jours qui vont suivre, la température oscillera entre 38°6 et 38°8. Le traitement à la Sumédine est arrêté; seuls sont continués les soins hygiéniques : fumigations, lavage des narines, vaseline goménolée.

L'animal restera ainsi une quinzaine de jours dans les hôpitaux de l'Ecole.

Vers le 21 au matin, on constate que l'animal présente une parésie du train postérieur qui, malgré un traitement énergique à l'arséniate de strychnine et à l'examéthylènetétramine, évolue le 22 en une paraplégie et l'animal meurt le 23 complètement paralysé.

Observation n. 2.

Chien de huit mois de race commune présenté le 4 mai 1945. Il est diagnostiqué une forme nerveuse de la maladie de Carré (méningomyélite) et une forme respiratoire. L'animal présente une expiration écourtée, un jetage mucopurulent très abondant. A l'auscultation, une respiration rude. La température est de 40°4. L'état général est très grave : l'animal refuse toute nourriture et présente une cachexie avancée.

L'animal est pourtant hospitalisé et un traitement à la Sumédine est commencé le jour même. En même temps, révulsion à l'essence de térébenthine, teinture d'iode sous la gorge et fumigations. Pour la forme nerveuse, une in-

jection journalière de bévitine à la dose de 2 cg. Le soir, température 40°2.

Le 8 au matin, l'animal présente une chute de température et n'accuse plus que 39°. Mais les signes cliniques ont évolués d'une façon foudroyante; l'animal est complètement paralysé et il meurt dans la soirée.

A l'autopsie, à l'ouverture de la cage thoracique, on constate une hépatisation rouge des trois quarts du poumon, avec en certains endroits, un début d'hépatisation grise avec du pus dans les bronchioles. L'animal est mort d'une pneumonie.

Observation n. 3.

Chien fox, de huit ans, présenté le 5 mai à la visite. L'animal présente au niveau de l'espace intermaxillaire une grosseur de la taille d'une petite orange. A part une certaine inappétence, due vraisemblablement à une gêne mécanique, l'état général est assez bon. La température est de 40°. L'examen de l'animal ne donne absolument rien.

Vu la petite taille de l'animal, on préconise seulement deux grammes et demi de Sumédine pendant trois jours, sans aucun autre soin.

Le 9, le propriétaire ramène le chien à la visite. La grosseur a complètement disparu, la température est normale et l'appétit est retrouvé.

Observation n. 4.

Chien bleu de Gascogne, présenté le 5 mai à la visite pour une forme nerveuse et respiratoire de la maladie de Carré. L'animal, à l'auscultation, présente des râles sibilants. La température est de 40°4. L'état général est très atteint. Le cas est jugé désespéré. Pourtant, un traitement à la Sumédine est institué : 6 grammes par jour pendant trois jours et les soins hygiéniques d'usage. Les trois premiers jours on constate une très légère amélioration du

côté pulmonaire. La température descend à 39°5. Les râles sibilants ont disparu et fait place à une respiration rude.

Mais la forme nerveuse, malgré la bévitine, évolue vers une paralysie générale et l'animal meurt le 9.

A l'autopsie, les seules lésions observées sont quelques foyers d'hépatisation rouge.

Observation n. 5.

Chien fox, de un an, présenté le 12 mai 1945 à la visite pour staphylodémodécie. L'animal qui, au début, n'avait que des dépilations circulaires caractéristiques de la démodécie, présente au moment où sa propriétaire l'amène à l'école, de véritables ulcérations avec suppuration.

Un traitement à la Sumédine est institué. Malgré la très petite taille de l'animal, deux kilogrammes environ, on donne 15 grammes à répartir en trois jours.

Le 16, l'animal est ramené à l'école. On constate une amélioration surprenante. Il n'y a plus de suppuration. Malgré tout, on continue le taitement à la Sumédine, mais à doses moins fortes: deux grammes et demi pendant trois jours et l'on s'attaque en même temps à la démodécie avec de l'huile de Chaulmoogra.

Le 20 au matin, l'animal est présenté à la visite complètement guéri. Les poils commencent à repousser aux endroits dépilés. La propriétaire est ravie.

Observation n. 6.

Chien cocker, de six mois, présenté le 12 mai à la visite pour forme respiratoire de la maladie de Carré.

A l'inspection, on ne constate qu'une légère dyspnée et un jetage clair. L'animal est triste et depuis quelques jours ne mange pas. A l'auscultation, présence de râles sibilants et de râles ronflants. A la demande du propriétaire, l'animal est hospitalisé. La température était alors 40°3.

Le 12 mai 1945. Le jour même, on commence le traitement à la Sumédine : 5 grammes pendant trois jours. En

même temps, on entreprend un traitement hygiénique consistant en des fumigations à l'eucalyptus et des révulsions à l'essence de térébenthine. Le soir du premier jour, chute de température de trois dixièmes.

Le 13 mai 1945. Le 13 au matin, l'animal n'accuse plus que 39°4 et le propriétaire qui vient pour voir les progrès du traitement, n'en croît pas ses yeux, tant l'état général s'est amélioré. A dix heures, le malade prend quelque nourriture. Le soir, la température remonte à 39°8.

Le 14 mai 1945 au matin, la température est tombée à 39°. L'animal est gai et gambade dans sa cage. A l'auscultation, les râles ont disparu, seule la respiration est toujours rude. Le jetage a presque disparu.

Le 15 mai 1945 au matin, température 39°. La dose de Sumédine est réduite à 3 grammes. Le soir, température 38°7.

Le 16 mai 1945 au matin, température 38°4. L'administration de Sumédine est suspendue. Température, le soir, 38°6.

L'animal est considéré hors de danger. Le 18, le propriétaire vient chercher l'animal.

Observation n. 7.

Chien de cinq ans, de race commune, amené le 22 mai à la visite. Présente une hyperthermie accusée (40°), de la tristesse, de l'inappétence. A l'auscultation, on ne perçoit rien de spécial. La palpation révèle une sensibilité très nette de la région laryngée et tout le long de la trachée. On conclue à une laryngotracheïte.

Le traitement institué est le suivant : Une injection intramusculaire de Solumédine, à la dose de 5 cc. C'est la première fois que nous utilisons ce produit et nous en constatons les inconvénients. En effet, l'injection de cette manière semble très douloureuse, ce qui provoque les hurlements de l'animal et impressionne vivement le propriétaire.

Pour les deux premiers jours, nous ordonnons quatre

grammes de Sumédine et un sirop calmant et expectorant, à la dose de une cuillère à café toutes les deux heures.

L'animal doit être ramené le 25. Le 26, n'ayant aucune nouvelle, je passe chez le propriétaire, qui me montre l'animal et qui me dit que celui-ci ne s'est jamais si bien porté. En effet, je l'examine et le trouve complètement guéri.

Observation n. 8.

Chienne de dix-huit mois, de race commune, présentée le 25 mai à la visite.

Depuis quelques jours, elle ne mange pas. L'état général est mauvais. L'animal est triste et ne quitte pas sa niche.

A l'inspection, on ne constate rien de spécial. L'auscultation ne donne également rien. Seule la température élevée (40°1) fait penser à un état septicémique. Nous nous trouvons devant un cas typique de la forme septicémique de la maladie de Carré.

Le traitement institué, consistera uniquement en une dose de six grammes de Sumédine, répétée pendant trois jours, que lui donnera sa propriétaire en quatre fois dans la journée.

Le 29, n'ayant aucune nouvelle de l'animal, je me rend chez la propriétaire qui me dit avoir suivi les indications et que son chien a subi une véritable résurrection. L'animal en effet, ne présente plus aucun symptôme et sa température est normale.

Observation n. 9.

Chien cocker, de dix-huit mois, présenté le 26 mai à la visite. Depuis quelques temps, l'animal est triste et ne mange pas. A l'inspection, on constate une légère parésie du train postérieur. L'auscultation ne révèle rien d'anormal. La palpation, par contre, révèle une sensibilité très vive du larynx et de la trachée. La température est de 40°. Le

diagnostic posé est donc le suivant : laryngo-trachéite. L'animal « fait la maladie » sous la forme nerveuse et respiratoire.

Le traitement immédiatement institué est le suivant : une injection de bévitine à la dose de 2 cgr. Une injection intramusculaire de solumédine à la dose de 5 cc. qui nous fait une fois de plus constater l'inconvénient de cette méthode et enfin, 18 grammes de Sumédine à répartir sur trois jours.

Le 29, le propriétaire revient et déclare que l'animal va beaucoup mieux. En effet, la température est redevenue normale, l'appétit est retrouvé, il n'y a plus de sensibilité anormale des voies respiratoires et l'animal marche parfaitement bien.

Observation n. 10.

Chat de dix mois présenté le 26 mai à la visite. Le propriétaire a constaté une modification de l'état général de l'animal. L'auscultation de la poitrine révèle la présence de râles divers. La température est légèrement élevée (39°5). L'animal présente une inflammation des grosses bronches.

Le traitement préconisé est le suivant : Sumédine 12 gr. à répartir sur trois jours; frictions de teinture d'iode sous la gorge et sirop composé.

Le propriétaire doit revenir le 29, mais l'animal étant complètement guéri, le propriétaire a jugé inutile de le présenter de nouveau à la visite.

Observation n. 11.

Chien de quatre mois, de race commune. L'animal présente un état général très grave. Température élevée (40°). En même temps qu'une gastrite aiguë, ainsi qu'en témoignent des vomissements continuels. L'auscultation de la poitrine montre des râles sibilants.

Le traitement immédiatement institué est le suivant ;

sirop de chloral, une cuillerée à café toutes les deux heures; Sumédine 6 grammes pendant trois jours.

Le lendemain, l'animal est ramené à la visite; les signes cliniques ont empiré et le chien meurt pendant qu'on l'examine. L'autopsie révèle une gastrite intense. Du côté pulmonaire, hépatisation grise de un tiers du poumon et hépatisation rouge d'un autre tiers. En plus de cela, œdème considérable.

Observation n. 12.

Expérimentation sur un chien d'expérience de douze ans environ, de race fox.

Ces différentes expérimentations porteront sur la Solumédine. En effet, comme nous l'avons déjà fait remarquer, l'injection intramusculaire de la Solumédine, provoque une douleur très vive qui se traduit chez l'animal par de l'agitation et de véritables hurlements. Il semble que cette douleur soit due à une compression interne exercée par le produit; en effet, 5 cc. pour un chien de six kilogrammes comme celui que nous employons pour les différentes expérimentations qui vont suivre, équivaudraient à une injection intramusculaire de 50 cc. chez un homme.

Dans une première expérience, nous cherchons à déterminer si une injection intramusculaire superficielle est moins douloureuse qu'une profonde. L'expérimentation nous montre que la douleur est également vive dans les deux cas.

Dans une deuxième expérience, nous injectons 5 cc. de Solumédine en sous-cutané au niveau de la poitrine, à dix heures du matin. L'injection produit une légère irritation, mais irritation qui disparaît en moins d'une minute, l'animal ne pousse ni cri ni gémissement. Dans le courant de l'après-midi, le liquide est totalement résorbé; l'endroit ne présente aucune sensibilité anormale.

Le lendemain, nouvelle expérience sur le même animal, mais avec une dose double injectée sur le côté opposé. Le soir, la résorption est totale, c'est-à-dire en six heures en-

viron, sans aucune douleur, si ce n'est une légère irritation quelques secondes après l'injection.

Estimant l'expérimentation suffisamment concluante, nous n'emploieront désormais que la voie sous-cutanée, sans jamais constater le moindre incident.

Observation n. 13.

Chienne de trois mois, loulou blanc, présentée le 31 mai à la visite. L'auscultation ne révèle rien de spécial; pourtant, l'animal est triste et ne mange pas depuis quelques jours; la température est de 40°1. Nous sommes en présence d'une forme septicémique de la maladie de Carré.

Le traitement comportera uniquement douze grammes de Sumédine à répartir sur trois jours et une injection sous-cutanée de Solumédine.

Le 4 juin, l'animal est ramené à la visite. Tout état fébrile a disparu, la gaîté et l'appétit sont revenus.

Observation n. 14.

Chienne fox, de huit mois, présentée le 31 mai à la visite pour straphylodémodécie. Les plaques de démodécie sont étendue sur la tête, le dos et les reins. De la taille d'une pièce de cent sous, ces plaques présentent de véritables ulcérations qui laissent écouler un pus jaunâtre.

Le traitement consistera en une dose de 12 grammes de Sumédine à répartir sur trois jours. Pendant le même temps on étendra sur les régions dépilées une pommade à base d'huile de chaulmoogra et de la pommade à l'oxyde jaune de mercure autour des yeux.

Le 4 juin, l'animal est ramené. Comme pour le cas de l'observation n° 5, les ulcérations ont totalement disparu et seules subsistent les dépilations.

Le traitement à la Sumédine est alors abandonné. Seules seront continuées, durant quelques jours, les onctions à l'huile de chaulmoogra et, vu l'état satisfaisant de l'animal, nous estimons inutile une nouvelle visite.

Observation n. 15.

Chien loulou, de un an, présenté le 5 juin à la visite. Depuis deux jours mange peu, est triste, bref « fait la maladie ». L'auscultation et la palpation ne révèlent rien de spécial. Seule la température est élevée (39°8). Nous sommes en présence d'une forme septicémique.

Le traitement institué consistera uniquement en une dose de Sumédine de 15 grammes à répartir sur trois jours.

Le 8, l'animal est présenté à la visite : tous les symptômes ont disparu.

Observation n. 16.

Chien fox de un an, présenté le 7 juin à la visite. Depuis deux jours, l'animal éternue fréquemment, mange peu et a perdu tout son entrain. A l'inspection, on constate tout d'abord une certaine gêne de la respiration, ainsi qu'un jetage séreux. La palpation ne révèle rien d'anormal. L'auscultation ne révèle aucun bruit pathologique. Température : 39°3.

Le traitement institué comporte une injection de Solumédine à la dose de 5 cc., en sous-cutané; cinq grammes de Sumédine pendant trois jours et des soins hygiéniques

(fumigations, vaseline goménolée). Le 11 juin, l'animal est ramené à la visite. L'état général est considérablement amélioré, mais la température se maintient toujours à 39°3. En conséquence, l'administration de Sumédine sera poursuivie durant trois jours, mais à la dose plus faible de 4 grammes par jours.

Le 14, l'animal ne présente plus aucun signe, l'appétit est retrouvé, la température est normale.

Observation n. 17.

Chien de berger, de sept mois, présenté le 10 juin à la visite. L'état général de l'animal apparaît grave au premier abord. La température est de 39°9; mais la palpation, l'auscultation et la percussion ne révèlent aucun signe pathologique.

Etant donné l'âge de l'animal, nous nous trouvons en présence d'une forme septicémique de la maladie de Carré.

Le traitement consistera uniquement en l'administration de Sumédine à la dose de 6 grammes pendant trois jours.

Le 14 juin, l'animal est présenté à la visite. L'état général est considérablement amélioré, mais la température est toujours légèrement élevée (38°8). Nous faisons une injection de solumédine en sous-cutanée à la dose de 10 cc. et nous conseillons de laisser l'animal au repos.

Le 18, l'animal est présenté à nouveau. La température est normale.

Observation n. 18.

Chien cocker de sept mois, présenté le 11 juin à la visite. Le cas de cet animal est en tous points identique à celui de l'observation n° 17. L'animal présente une forme septi-

cémique de la maladie de Carré et son état est grave. La dose de Sumédine sera comme précédemment de 6 grammes pendant trois jours.

Le 15 juin, le propriétaire ramène l'animal et nous conseillons de cesser tout traitement, l'animal pouvant être considéré comme guéri.

Observation n. 19.

Chien de berger, de six mois, présenté le 29 mai à la visite. Depuis quelques jours, l'animal est triste, ne mange pas. La température est élevée : 40°1. L'auscultation du poumon ne révèle aucun signe pathologique.

Le traitement alors institué est le suivant : une injection sous-cutanée de soluseptazine à la dose de 20 cc. et 10 grammes de septazine à raison de un comprimé de 0,50 gramme toutes les deux heures. Le lendemain, c'est-à-dire le 30 mai, le propriétaire ramène l'animal, car l'état général a empiré. De plus le malade présente des vomissements et une diarrhée abondante.

La septazine est alors abandonnée. Nous faisons immédiatement une injection sous-cutanée de 10 cc. de Solumédine et pendant trois jours, l'animal devra prendre six grammes de Sumédine, à raison de trois comprimés toutes les trois heures. Le 2 juin, l'animal revient. La température est de 39°5. Du point de vue digestif, on peut dire que le résultat est surprenant, car la diarrhée et les vomissements ont radicalement disparu. L'état général va beaucoup mieux. Par contre, l'auscultation de la poitrine, révèle quelques râles ronflants et la palpation de la trachée et du larynx, une certaine sensibilité.

Le traitement à la Sumédine est poursuivi pendant encore trois jours, mais à la dose de 4 grammes.

Le 5 juin, le malade est ramené à la visite. Son état général a nettement empiré. L'appétit qui semblait assez bon le 2 juin est nul. L'auscultation de la poitrine révèle une respiration rude. La température s'est élevée à 40°.

Nous faisons une injection de 10 cc. de solumédine et nous élevons la dose journalière de Sumédine à 5 grammes.

Le 9 juin, l'animal revient à la visite à peu près guéri. Tous les signes cliniques ont disparu. Seule la température est un peu élevée (39°1). Nous conseillons alors au propriétaire de cesser tout traitement et de laisser l'animal au repos, en nous avisant s'il y avait l'ombre d'une rechute.

Nous étant particulièrement intéressé à ce cas, nous avons eu l'occasion dans le courant du mois d'août de rendre visite à notre malade. Celui-ci va parfaitement bien et depuis le 9 juin n'a jamais été malade.

Observation n. 20.

Chien de dix-huit mois, loulou noir, présenté le 18 juin à la visite pour une forme septicémique de la maladie de Carré. La température est de 38°9.

Le traitement est le suivant : 10 cc. de Solumédine en sous-cutané et Sumédine à la dose de 3 grammes durant 3 jours. Le 21, l'animal est ramené guéri à la visite.

Observation n. 21.

Chien courant, de six mois, présenté le 19 à la visite pour une forme septicémique de la maladie de Carré. La température est élevée : 39°7.

Le traitement est le suivant : Solumédine 10 cc. en sous-cutanée; Sumédine 12 grammes à répartir durant trois jours.

L'animal est ramené le 21. L'état général ne s'est pas amélioré et la forme septicémique s'est doublée d'une forme respiratoire : d'une bronchite.

Le traitement à la Sumédine est maintenu à la même dose avec un traitement hygiénique, comportant des frictions avec le révulsif « Rob » et un sirop expectorant.

Le 25, l'état de l'animal est amélioré d'une façon satisfaisante et l'administration de Sumédine est arrêtée.

CONCLUSIONS

Les conclusions que nous pouvons dégager de cette étude sont les suivantes :

1° Les sulfamidopyrimidines sont des produits de choix de la chimiothérapie.

a) Ce sont, en effet, les sulfamides les moins toxiques pour une efficacité égale;

b) L'organisme les tolère d'une façon remarquable;

c) Les quelques incidents observés sont bénins;

d) Enfin, nous ne saurions trop insister sur les possibilités thérapeutiques que nous ouvrent l'administration des doses élevées et prolongées qui permettent d'obtenir des concentrations énormes dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang, à notre connaissance jamais atteintes jusqu'à ce jour et efficaces contre des germes même très sulfamidorésistants;

2° Les sulfamidopyrimidines sont des produits de synthèse, c'est-à-dire des produits dont le prix de revient peut être à la portée de la clientèle vétérinaire.

Nous sommes fermement convaincus que, pour toutes ces raisons, dans un temps très proche, la méthyldiazine est appelée à un grand avenir en médecine vétérinaire, où il n'est pas possible d'enviager encore l'emploi des extraits fungiques.

Aussi, souhaitons que les techniciens qui, dans une période aussi difficile ont réussi à produire industriellement

dans notre pays un produit thérapeutique aussi remarquable, réussiront, grâce à un prix de revient assez bas, à en permettre la plus large diffusion dans notre profession.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,*
DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
MERIEL.

Vu : *Le Doyen,*
CALVET.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 2 janvier 1946.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Univesité :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

CROSNIER. — *La sulfamidothérapie en pratique médicale*, Vigot, Paris, 1944.

DARRASPEN. — *Cours de maladies contagieuses*, Ecole Vétérinaire de Toulouse, année 1944-1945.

DARROU. — *Sur quelques acquisitions de la sulfamidothérapie*, Cahiers de Médecine vétérinaire, 1943, p. 40-56.

DACHAUX. — *De la chimie des Sulfamides*, Gazette Médicale de France, novembre 1940.

FLORIO. — *Les dérivés sulfamidés seront-ils détrônés par les extraits fungiques*, Revue médecine vétérinaire, novembre-décembre 1944.

LEGROUX-LENORMANT. — *Associations iode-sulfamides*, Académie de Chirurgie, 7 mai 1941.

LENORMANT, CALVET. — *Staphylococcies*, Presse Médicale, 18 juillet 1942.

LENORMANT. — *Le traitement de Legroux dans les staphylococcies chirurgicales*, Presse médicale, 24 juillet 1943.

LEVADITI. — *Mode d'action des Sulfamides*, Presse médicale, 24 juillet 1943.

MARTIN, SUREAU, JOYEUX. — *Action sur l'organisme de la Para-amino-phényl-sulfamido-pyridine et de la méthyldiazine*, Annales de l'Institut Pasteur n°s 5 et 6.

MENEGAUX et STALHAUD. — *Action clinique du sulfathiazol sur les staphylococcies*, Académie Chirurgie, 18 juin 1941.

MERMET. — *Contribution à l'étude du traitement de la maladie de Carré chez le chien*, Thèse vétérinaire, Toulouse, 1934.

NITTI, COSAR, BOYER. — *Activité antimicrobienne des sulfadiazines*, Annales de l'Institut Pasteur, 1945, nos 3 et 4.

PARAF. — *Orientation nouvelle de la Chimiothérapie*, Presse Médicale, 16 octobre 1943.

PANISSET. — *Traité des maladies infectieuses des animaux domestiques*, Vigot, Paris, 1938.

PICOT, AMOUSSEAU. — *La sulfamidopyridine*, Académie de Chirurgie, 20 novembre 1940.

PIERRE et GODEFRAIN. — *A propos de la sulfamidothérapie*, Revue de Médecine vétérinaire, septembre-octobre 1944

ROUSSEAU. — *Contribution à l'étude de l'évolution de la maladie de Carré*, Thèse vétérinaire, Alfort, 1937.

TAPERNOUX. — *Les armes nouvelles de la Chimiothérapie anti-infectieuse*, Cahiers de Médecine vétérinaire, 1940, pages 113-123.

TERACHE. — *Le soufre organique en Chimiothérapie*, Annales de Médecine vétérinaire, 1943, pages 68-78.

VERGE, VUILLAUME. — *La sulfamidothérapie en Médecine vétérinaire*, Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale, 1943, pages 319-333.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

La Sulfamidothérapie et ses échecs 11

Les Sulfapyrimidines 29

Observations 45

CONCLUSIONS 59

BIBLIOGRAPHIE 61

IMP. L. LABRUNIE - PAMIERS